



特 許 願 (2) (特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

(2,000円)

昭和49年9月8日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称 新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法
2. 発明の特許請求の範囲に記載された発明の数 2
長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張 田 耕三郎 (ほか7名)
3. 特許出願人 マツモト ロンカフ ノミン
長野県松本市芳川区野瀬105番地
キッセイ薬品工業株式会社
代表者 新 沢 第 雄
4. 代理人 井 理 士 阿 形 明
〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階
電 話 (571) 9920 番
方 式 審 査

5. 添付書類の目録

明 細 書	1 通
図 面	1 通
願書副本	1 通
委 任 状	1 通 (返して補正はす)
出願審査請求書	1 通

49-102692

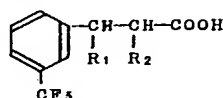


明 細 書

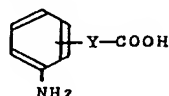
1. 発明の名称 新規芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中のR₁とR₂はそれぞれ水素原子あるいは両者で化学結合を形成するものである)
で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中のYは単なる結合であるか、直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)
で表わされる芳香族アミノカルボン酸とを反

① 日本国特許庁 公開特許公報

①特開昭 51-32538

④公開日 昭51.(1976)3.19

②特願昭 49-102692

②出願日 昭49.(1974)9.6

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5647 44

7330 43

5647 44

5647 44

⑤日本分類

16 C64

30 G127.1

30 G128.1

30 H23

⑤ Int. Cl²

C07C103/76

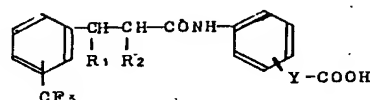
C07C102/00

A61K 31/19

A61K 31/215

応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、

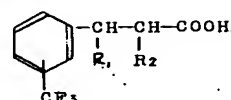
一般式



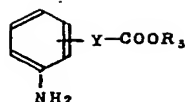
(式中のR₁, R₂およびYは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸またはその塩の製造方法。

(2) 一般式



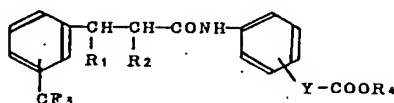
(式中のR₁とR₂はそれぞれ水素原子あるいは両者で化学結合を形成するものである)
で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中の R_3 は炭化水素基および置換炭化水素基の中から選ばれるカルボキシ基の保護基であり、 Y は単なる結合であるか直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸エステルとを反応させ、所望に応じ生成物のカルボキシ基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、

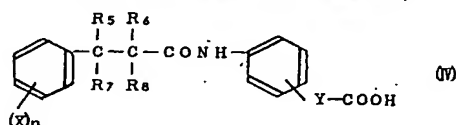
一般式



範囲にはおのずから限度があつた。

したがつて、経口投与によつても十分な治療効果が発揮される抗アレルギー剤の開発がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明者らは、上記の目的を達成すべく種々研究した結果、ある種の芳香族カルボン酸アミド誘導体がすぐれた抗アレルギー作用を有し、しかも経口投与においても十分な効果が発揮されることを見出し先に下記的一般式(Ⅶ)



(式中の R_5 と R_6 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、 R_7 と R_8 はそれぞれ水素原子または両者で化学結合を形成するものであり、 X はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、 n は1~3

(式中の R_1, R_2 は前記と同じ意味をもち、 R_4 は水素原子であるかまたは炭化水素基および置換炭化水素基の中から選ばれるカルボキシ基の保護基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸エステル、その遊離酸またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理作用をもつ新規な芳香族カルボン酸アミド誘導体の製造方法に関するものである。

さらに詳しくいえば、本発明はアレルギーに起因する疾患の治療薬として有用な、ベンゼン核にトリフルオルメチル基を置換基としてもつケイ皮酸またはヒドロキシ皮酸アミド誘導体の製造方法に関するものである。

これまで、抗原抗体反応により惹起されるケミカルジェーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このものは経口的に投与した場合、全く薬効が期待されないため、その利用

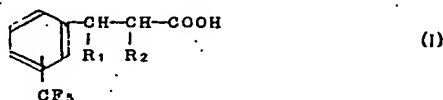
の整数であり、 Y は単なる結合であるか、直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のオキシアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法を提案した。

本発明者らは、この化合物の薬理作用をより増強すべく、さらに研究を重ねた結果、上記一般式(Ⅶ)中の X に相当する核置換基をトリフルオルメチル基とした化合物が著しく高い抗アレルギー作用をもつことを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至つた。

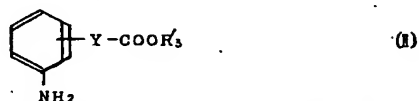
すなわち、本発明は

一般式



(式中の R_1 と R_2 はそれぞれ水素原子あるいは両者で化学結合を形成するものである)

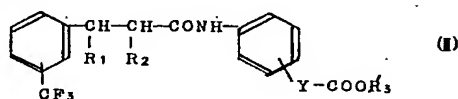
で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



(式中のR₃は水素原子であるかまたは炭化水素基および置換炭化水素基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、Yは単なる結合であるか、直鎖状または分枝状のアルキレン基あるいは酸素原子を介してベンゼン核に結合している直鎖状または分枝状のアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミノカルボン酸またはその誘導体とを反応させ、必要に応じカルボキシル基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じ塩に変えることからなる

一般式



α -(4-アミノフェノキシ)イソ酪酸、 α -(4-アミノフェノキシ)-n-酪酸などをあげることができる。

またエステル为例としては上記のカルボン酸のアルキルエステル、ハロアルキルエステル、アラルキルエステル、置換アラルキルエステル、テトラヒドロピラニルエステルなどをあげることができる。

本発明による新規芳香族アミドカルボン酸誘導体は一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物とを無溶媒中または不活性溶媒中適当な縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。この場合不活性溶媒としてはジオキサン、クロホルム、メチレンクロリド、アセトン、メチルエチルケトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフランなどが適当である。

縮合剤としてはポリリン酸、ポリリン酸エステル、五酸化リン、オキシ塩化リン、リンハロゲン化物を用いることができる。

本発明の製造方法を好適に実施するには、化

(式中のR₁, R₂, R₃およびYは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸、またはそのエステルまたはその塩の製造方法を提供するものである。

前記一般式(I)の芳香族カルボン酸は公知の化合物であり、文献記載の方法に従つて容易に製造することができる。

また、一般式(II)で表わされる芳香族アミノカルボン酸およびそれらのエステルは公知化合物であり文献記載の方法により製造することができる。これらの芳香族アミノカルボン酸としては2-, 3-または4-アミノ安息香酸、2-, 3-または4-アミノフェニル酢酸、2-, 3-または4-アミノフェニルプロピオン酸、 α -(4-アミノフェニル)プロピオン酸、 α -, β または γ -(4-アミノフェニル)酪酸、 ω -(4-アミノフェニル)-吉草酸、 ω -~~4~~-(4-アミノフェニル)カプロン酸、2-, 3-または4-アミノフェノキシ酢酸、 α -(4-アミノフェノキシ)プロピオン酸、

化合物(I)を5~100倍量のジオキサンと0~20倍モルのビリジンの混合液に溶解しこれに0.4~1.0倍モルのオキシ塩化リンを加え、化合物(II)を同時あるいは一定時間後に加え数時間加熱する。反応生成物を減圧下に濃縮し、必要ならば水酸化ナトリウム水溶液を加え加温し加水分解後水中に注ぎ次いで塩酸で弱酸性とする。析出した結晶をろ取し適当な溶媒から再結晶し目的物を得る。

さらに本発明による芳香族アミドカルボン酸誘導体は一般式(I)の化合物の反応性官能的誘導体と一般式(II)の化合物とを反応させることにより得ることもできる。

一般式(I)の化合物の反応性官能的誘導体としては酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酸無水物、活性エステルなどのカルボン酸誘導体をあげることができる。

これらの反応性官能的誘導体は常法に従つて一般式(I)の芳香族カルボン酸から容易に誘導することができる。

たとえば酸クロリドは無溶媒もしくはベンゼン中で一般式(I)の芳香族カルボン酸を塩化チオニルと反応させることにより得ることができる。混合酸無水物はたとえばクロルギ酸エステルあるいはスルホン酸ハライドとの反応により得ることができる。

これらの反応性官能的誘導体は一度反応系から単離してもよくあるいは単離せず連続的に一般式(II)の化合物およびそのエステルと反応させてもよい。たとえば、反応性官能的誘導体として酸ハロゲン化物を用いるときは不活性溶媒中、塩基性物質の存在下で一般式(II)の化合物を反応させる。

この場合塩基性物質としては、トリエチルアミン、ピリジン、2-, 3-または4-メチルピリジン、N, N-ジメチルアニリンなどのような有機第三塩基や炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基が用いられる。

また不活性溶媒としてはクロロホルム、メチ

レンクロリド、アセトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水およびこれらの混合溶媒などが適当である。

前記の塩基性物質を用いる代りに、一般式(II)の化合物を過剰量すなわち一般式(I)の化合物に対し2倍モル以上用いて反応させてもよい。

本発明方法を好適に実施するには一般式(I)の化合物を基準として5~20倍量のクロロホルムと2~100倍モルのピリジンの混合液に化合物(II)を溶解し、これに化合物(I)の反応性官能的誘導体のクロロホルム溶液を冷却下にかきまぜながら滴下したのち数時間加熱反応させる。

反応生成物を減圧下で濃縮し、次いで残留物を水中に注ぎ塩酸で弱酸性とする。析出結晶をろ取し適当な溶媒から再結晶し目的物を得る。

一般式(II)の化合物としてエステルを用いた場合には、縮合反応後、必要に応じカルボキシル基の保護基を常法に従って除去することができる。

また得られた化合物(II)のカルボキシル基およびそのエステルは常法に従い塩とすることができる。たとえば化合物(II)のアルコール溶液にこれと当量の水酸化ナトリウムの水溶液を加え適当な時間加熱することにより容易にナトリウム塩とすることができる。

本発明によつて得られる芳香族アミドカルボン酸誘導体は抗原抗体反応によつて惹起される効果に対して特別の作用を有している。

すなわち、アレルギーに起因する疾患の治療薬として広く使用することができる。

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。

なお、各実施例中における生成物の融点はいずれも未補正である。

実施例 1

水酸化ナトリウム0.3gを水5mlに溶解しこれに4-アミノ安息香酸1gを溶解する。この溶液に3-トリフルオルメチルケイ皮酸クロリド1.25gのジオキサン溶液と0.2gの水酸ナ

トリウム水溶液5mlを冷却下にかきまぜながら滴下する。4時間冷却下にかきまぜ、反応液を減圧下濃縮しジオキサンを除去する。次いで塩酸を加え酸性にし析出結晶をろ取し含水アルコールより再結晶すると4-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸0.9gが得られる。

融点 267.5~269℃

元素分析値

C ₁₇ H ₁₂ F ₃ NO ₃ として	C%	H%	N%
計算値	60.90	3.61	4.18
実測値	60.88	3.53	4.21

赤外線吸収スペクトル(KBr)

ν_{CO} 1700 cm^{-1} , 1675 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル(90MHz, d₆-DMSO)

δ 7.0, 7.7 (d, d, J 16 Hz 2H, オレフィン水素)
 δ 7.68~8.1 (m 8H, 芳香環水素)
 δ 10.3 (s 1H, カルボン酸水素)

4-(3'-トリフルオルメチルシンナモイル

アミノ)安息香酸の一定量をアルコールに溶解し、これと当量の水酸化ナトリウム水溶液を加え1時間加温する。反応液を濃縮すると4-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸のナトリウム塩が定量的に得られる。

融点 300℃以上

実施例2

4-アミノ安息香酸1gを20mlのクロロホルムと15mlのピリジン溶液に溶解する。この溶液を冷却しこれに3-トリフルオルメチルケイ皮酸クロリド125gのクロロホルム溶液をかきまぜながら加え2時間還流する。反応液を濃縮し残留物を氷水中に注ぎ次いで塩酸で酸性にすると結晶が析出する。結晶をろ取しアルコール・水より再結晶すると4-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸1.1gが得られる。

融点 267.5~269℃

元素分析値

赤外線吸収スペクトル (KBr)

ν_{CO} 1690, 1640 cm^{-1}

2-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸のメチルエステル1.15gをアルコールに溶解しこれに5%水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え1時間加温し加水分解する。反応液を濃縮し、残留物を含水アルコールより再結晶して2-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸のナトリウム塩0.9gを得る。融点 115~117℃

2-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸のナトリウム塩0.9gを水に溶解し塩酸で酸性にすると結晶が析出する。結晶をろ取し含水アルコールより再結晶し2-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸0.7gを得る。

融点 200~201℃

元素分析値

符開 4851-32538(5)

$C_{17}H_{12}F_3NO_3$ として	C%	H%	N%
計算値	60.90	3.61	4.18
実測値	60.81	3.56	4.15

赤外線吸収スペクトル (KBr)

ν_{CO} 1700 cm^{-1} , 1675 cm^{-1}

実施例3

ジオキササン50mlとピリジン0.9mlに3-トリフルオルメチルケイ皮酸1.1gとアントラニル酸メチル10.7gを溶解し、これにオキシ塩化リン0.85gを加え3時間還流する。反応液を濃縮し残留物を氷水中に注ぎ次いで塩酸で酸性とする。析出する結晶をろ取し含水アルコールより再結晶し2-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸のメチルエステル1.35gを得る。

融点 115~117℃

元素分析値

$C_{18}H_{14}F_3NO_3$ として	C%	H%	N%
計算値	61.89	4.04	4.01
実測値	62.08	4.02	4.25

$C_{17}H_{12}F_3NO_3$ として

計算値	60.90	3.61	4.18
実測値	60.73	3.60	4.37

赤外線吸収スペクトル

ν_{CO} 1695 cm^{-1} , 1660 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (90MHz, d₆-DMSO)

δ 7.1, 7.7 (d, d, J=16Hz 2Hオレフィン水素)
 δ 7.05~8.8 (m, 8H, 芳香環水素)
 δ 11.4 (s, 1H, カルボン酸水素)

実施例4

3-トリフルオルメチルケイ皮酸1.1gをピリジン15mlに溶解し冷却下にかきまぜながらベンゼンスルホン酸クロリド0.9gのピリジン溶液を滴下する。室温で3時間かきまぜたのち、アントラニル酸メチル0.76gを加え3時間反応する。反応終了後減圧下で濃縮し残留物をクロロホルムに溶解しクロロホルム層を希塩酸で洗い、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い乾燥する。クロロホルムを除去すると2-(3'

-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸のメチルエステル12gが得られる。これをアルコールに溶解し5%水酸化ナトリウム10mlを加え1時間加熱する。減圧下で反応液を濃縮し次いで塩酸で酸性にすると結晶が析出する。結晶をろ取し含水アルコールより再結すると2-(3'-トリフルオルメチルシンナモイルアミノ)安息香酸0.8gを得る。

融点 200~201℃

元素分析値

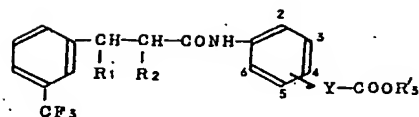
C ₁₇ H ₁₁ 2F ₃ NO ₃ として	C%	H%	N%
計算値	60.90	3.61	4.18
実測値	60.76	3.78	4.38

赤外線吸収スペクトル (KBr)

ν_{CO} 1695 cm^{-1} , 1660 cm^{-1}

実施例 5.

前記実施例と同様な操作により以下の化合物が製造できた。



No	R ₁ , R ₂	Yの位置	Y	R ₃	融点(°C)	再結晶溶媒
1	結合	3	結合	H	224~226	アルコール/水
2	H, H	3	"	H	181~182	アルコール/水
3	H, H	2	"	H	136.5~137	アルコール/水
4	H, H	4	"	H	230~232	アルコール/水
5	結合	4	-CH ₂ -	H	173~174	アルコール/水
6	H, H	4	"	H	138~140	アルコール/水
7	結合	4	-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂ H ₅	135~138	アルコール/水
8	結合	4	"	H	170~171	アルコール/水
9	H, H	4	"	C ₂ H ₅	76~77	アルコール/水
10	H, H	4	"	H	146~147	アルコール/水
11	結合	2	-CH ₂ -	C ₂ H ₅	111~113	アルコール/水
12	結合	2	"	H	187~188	アルコール/水
13	H, H	2	"	C ₂ H ₅	63~63.5	アルコール/水
14	H, H	2	"	H	155~156	アルコール/水
15	結合	4	"	C ₂ H ₅	148~149.5	アルコール/水
16	結合	4	"	H	194~198	アルコール/水

No	R ₁ , R ₂	Yの位置	Y	R ₃	融点(°C)	再結晶溶媒
17	H, H	4	-CH ₂ -	C ₂ H ₅	103~105	アルコール/水
18	H, H	4	"	H	138~139.5	アルコール/水
19	結合	3	"	H	68~70	アルコール/水
20	H, H	3	"	H	63~65	アルコール/水
21	結合	4	-CH(CH ₃)-	C ₂ H ₅	114~115	アルコール/水
22	結合	4	"	H	193~195	アルコール/水
23	H, H	4	"	C ₂ H ₅	80~82	アルコール/水
24	H, H	4	"	H	166~167	アルコール/水

特許出願人 キッセイ薬品工業株式会社
代理人 阿 形 明

△前記以外の発明者

長野県岡谷市湊10番地の4

味 沢 幸 義

長野県松本市笹部南原1128番地の1

飯 塚 欣 二

長野県松本市寿台2丁目9番2号

戸 田 道 雄

長野県松本市大字島立1,712番地

木 下 幸 彦

長野県塩尻市大字広丘吉田2,525番地

上 条 哲 聖

長野県南安曇郡豊科町大字南穂高2,604番地

小 林 通 洋

長野県松本市大字寿白瀬淵681番地83

佐 藤 憲 一